

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

①1 N° de publication :

2 830 760

(à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

01 13178

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 9/16

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 12.10.01.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT
 Société anonyme — FR.

④3 Date de mise à la disposition du public de la
 demande : 18.04.03 Bulletin 03/16.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
 recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
 présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
 apparentés :

⑦2 Inventeur(s) : FREISS BERNARD, MARCIACQ
 FLORENCE, FAGES JACQUES, SAUCEAU MARTIAL,
 LOCHARD HUBERT, LETOURNEAU JEAN JACQUES
 et JOUSSOT DUBIEN CHRISTOPHE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤4 PROCÉDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE D'INTERACTION DE SUBSTANCES ACTIVES AVEC UN
 SUPPORT POREUX PAR FLUIDE SUPERCRITIQUE.

⑤7 La présente invention a pour objet un procédé de pré-
 paration de composés d'interaction d'une substance active
 peu soluble dans un milieu aqueux avec un support poreux,
 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

(a) Mélanger la substance active générée par fluide su-
 percritique et la quantité déterminée de support poreux,

(b) Mettre en oeuvre une étape de diffusion moléculaire
 par mise en contact en mode statique d'un fluide supercriti-
 que avec le mélange obtenu à l'étape (a) pendant le temps
 nécessaire pour améliorer la dissolution dans un milieu
 aqueux du mélange obtenu à l'étape (a),

(c) Laver le composé d'interaction obtenue à l'étape (b)
 par un flux de fluide supercritique,

(c) Récupérer les particules du composé d'interaction
 ainsi formé. Elle concerne également un composé suscep-
 tible d'être obtenu par ce procédé.

BEST AVAILABLE COPY

FR 2 830 760 - A1



La présente invention concerne un procédé d'interaction de substance active
5 nanoparticulaire avec un support poreux, par la technologie des fluides
supercritiques, en particulier celle du CO₂.

Les nouvelles molécules pharmaceutiques, à forte valeur ajoutée, sont dans 40%
des cas insolubles ou peu solubles dans l'eau, ce qui nuit à leur biodisponibilité.
L'augmentation de la surface spécifique des poudres permet d'améliorer leur vitesse
10 de dissolution.

Or la biodisponibilité de principes actifs peut être considérablement augmentée si
leur vitesse de dissolution est améliorée.

La génération de poudres fines de surfaces spécifiques élevées par la
technologie des fluides supercritiques est utilisée depuis une quinzaine d'année.

15 Deux types de procédés sont classiquement mis en œuvre : le procédé RESS (Rapid
Expansion of Supercritical Solution), et le procédé SAS (Solvent-Anti-Solvent). Par
modification des conditions opératoires, il est possible de contrôler la morphologie
et la taille des particules formées de substance active.

Les avantages d'utilisation du CO₂ supercritique en tant que solvant sont multiples :

- 20 -Possibilité de travailler à basse température (>31°C) pour les substances actives
thermosensibles,
- Pouvoir solvant facilement modulable en jouant sur les paramètres du procédé
(pression, température, débit...),
- Séparation facile du mélange solvant-soluté par simple décompression,
- 25 -Inertie chimique du solvant : non-toxique, non-inflammable, non-corrosif,
- Coût moindre en comparaison des solvants organiques classiquement utilisés.

Dans les domaines pharmaceutique, cosmétique et nutraceutique, il existe un
certain nombre de brevets et publications relatifs à la microencapsulation d'une
substance active dans un agent enrobant. Néanmoins, la plupart des procédés décrits
30 ne concernent pas l'amélioration de la biodisponibilité, mais plutôt l'adsorption
d'une substance active sur un support.

Bertucco et al. (*Drugs encapsulation using a compressed gas antisolvent
technique* – Proceedings of the 4th Italian Conference on Supercritical Fluids and

their Applications 1997, 327-334 – Ed. E. Reverchon) décrivent un procédé dans lequel, on met en suspension la substance active dans une solution de bio polymère jouant le rôle du support. Cette suspension, placée dans l'autoclave, est ensuite mise en présence de CO₂ supercritique pour la désolvater (extraction du solvant par fluide supercritique) et entraîner la complexation du support par sursaturation sur la substance active. Ce procédé est un procédé batch, dans lequel la substance active n'est pas précipitée par le fluide supercritique puisqu'elle est en suspension. La structure des particules de substance active est donc inchangée, ce qui ne contribue pas à améliorer sa dissolution dans un milieu aqueux.

5 Un procédé identique est décrit par Benoît et al. dans leur demande de brevet WO98/13136.

Une autre technique de déposition d'un support, consiste à solubiliser ledit support dans le fluide supercritique, puis à faire précipiter ce support sur la substance active. Pour ce faire, la substance active et son support sont préalablement placés dans l'autoclave agité, et l'injection de CO₂ supercritique solubilise uniquement le support (ceci implique que le support soit soluble dans le fluide supercritique et que la substance active ne le soit pas), qui est précipité par modification de la pression et de la température au sein de l'autoclave. Dans ce cas, la structure initiale de la substance active reste inchangée, et il est difficile de maîtriser le ratio substance active/support obtenu dans le complexe précipité. Ce procédé batch est détaillé dans la demande de brevet EP 706 821 de Benoît et al.

20 Le procédé de microencapsulation décrit par Shine et Gelb dans leur demande de brevet WO98/15348 consiste en :

1. Mélanger une substance active avec un polymère d'encapsulation,
- 25 2. Liquéfier le polymère par passage d'un flux de fluide supercritique,
3. Dépressuriser rapidement de façon à solidifier le polymère autour de la substance active.

Ce procédé n'est applicable qu'avec une substance active et un polymère insolubles dans le fluide supercritique. De ce fait, la substance active conserve sa structure d'origine, ce qui ne contribue pas à améliorer sa biodisponibilité.

30 Dans la demande de brevet FR2798863 de Perrut et Majewski, la substance active (kava-kava, curcuma, mélange de poivre noir et de paprika doux), préalablement extraite par fluide supercritique, est précipitée dans un autoclave contenant un

support poreux. Le milieu poreux étudié est la maltodextrine. Il s'agit donc d'une simple inclusion dans un support poreux sans étape de diffusion en mode statique de la substance active dans son support. Or la précipitation sur un support n'est pas suffisante pour améliorer de façon conséquente la solubilité de la substance active en milieu aqueux.

L'équipe de Tomasko (Chou et al., *GAS crystallization of polymer-pharmaceutical composite particles*, Proceedings of the 4th International Symposium on Supercritical Fluids, 1997, 55-57 and Kim J.-H. et al., *Microencapsulation of Naproxen using Rapid Expansion of Supercritical Solutions*, Biotechnol. Prog. 1996, 12, 650-661) mentionne deux procédés de co-précipitation par RESS et par SAS avec du CO₂ supercritique. La substance active étudiée est le naproxène, tandis que le support est l'acide poly-L-lactique (L-PLA). Ces deux composés sont dissous simultanément dans l'acétone avant d'être précipités par injection de CO₂ à contre-courant, dans le cas du procédé SAS. Le complexe ainsi formé est récupéré après un temps de lavage. Un mélange de naproxène et de L-PLA est placé dans une enceinte, à partir de laquelle les deux composés sont extraits par le fluide supercritique, et précipités dans un second autoclave, pour ce qui concerne le procédé RESS. Or la précipitation ou co-précipitation d'une substance active et d'un support n'est pas suffisante pour améliorer de façon conséquente la solubilité de la substance active en milieu aqueux. De plus, là encore, aucune étape de diffusion moléculaire en mode statique afin d'améliorer l'interpénétration de la substance active avec son support n'est décrite dans ces deux procédés. Enfin la solubilité de la substance active dans un milieu aqueux n'est pas étudiée.

Il en est de même pour les procédés de co-précipitation décrits par Sze Tu et al. (*Applications of dense gases in pharmaceutical processing*, Proceedings of the 5th Meeting on Supercritical Fluids 1998, Tome 1, 263-269), Weber et al. (*Coprecipitation with compressed antisolvents for the manufacture of microcomposites*, Proceedings of the 5th Meeting on Supercritical Fluids 1998, Tome 1, 243-248) et Bleich et Müller (*Production of drug loaded by the use of supercritical gases with the Aerosol Solvent Extraction System (ASES) process*, J. Microencapsulation 1996, 13, 131-139).

Subramaniam et al. dans leur demande de brevet WO97/31691 ont développé un équipement et un procédé à partir d'antisolvants proches du point critique et supercritiques, qui permet de précipiter et d'enrober des particules. La phase de contact entre la solution, la suspension contenant le soluté, et l'antisolvant supercritique se fait de telle sorte qu'elle génère des ondes de hautes fréquences, qui divisent la solution en une multitude de petites gouttes. Dans ce brevet, la taille des particules revendiquée est de 0,1 à 10 μm . Par ailleurs, des procédés d'enrobage sont également décrits. Les cristallisations de l'hydrocortisone, du poly(D,L-lactide-glycolidique), de l'ibuprofène et de la camptothécine sont décrites. Or la précipitation ou co-précipitation d'une substance active et d'un support n'est pas suffisante pour améliorer de façon conséquente la solubilité de la substance active en milieu aqueux. En outre, ce procédé ne décrit pas une étape de diffusion moléculaire en mode statique permettant d'améliorer la biodisponibilité de la substance active.

Tom et al. (*Applications of supercritical fluids in controlled release of drugs*, Supercritical Fluids Engineering Science ACS Symp. Ser. 514, American Chemical Society, Washington DC, 1992) rapportent la première co-précipitation par procédé RESS de microparticules de substance active de lovastatine (anticholestérolémiant) complexée à un polymère, le DL-PLA. Les deux composés sont placés dans un autoclave, extraits par du CO_2 supercritique et précipités dans une seconde enceinte. L'inconvénient majeur d'un tel procédé est le ratio substance active / support obtenu dans le complexe. En effet, ce ratio ne peut être choisi précisément puisqu'il est déterminé par la solubilité de chacun des deux composés dans le CO_2 à l'état supercritique. Or la co-précipitation d'une substance active et d'un support n'est pas suffisante pour améliorer de façon conséquente la solubilité de la substance active en milieu aqueux. En outre ce procédé ne décrit pas une étape de diffusion moléculaire en mode statique permettant d'améliorer la biodisponibilité de la substance active, et de plus, sa solubilité dans un milieu aqueux n'est pas étudiée.

Un procédé d'imprégnation d'actifs pharmaceutiques est revendiqué dans la demande de brevet WO 99/25322 de Carli et al. Il se décompose de la manière suivante :

1. Solubilisation du principe actif par procédé RESS,

2. Mise en contact du fluide supercritique contenant le principe actif avec le polymère réticulé,
 3. Imprégnation du polymère réticulé en mode statique ou dynamique,
 4. Elimination du fluide supercritique.
- 5 Seules des substances actives solubles dans le fluide supercritique peuvent être préparées par ce procédé, puisque la première étape consiste en l'extraction du principe actif par le fluide supercritique. Par ailleurs, le procédé n'est pas un procédé d'inclusion mais d'imprégnation sur un support, et aucun résultat n'est donné concernant l'amélioration de la dissolution dans un milieu aqueux du
- 10 principe actif ainsi préparé. Enfin, le polymère imprégné ne subit pas d'étape de lavage par fluide supercritique.

Fisher et Müller décrivent dans leur brevet US 5 043 280 un procédé de préparation de substances actives sur un support par fluide supercritique. Ce procédé consiste à mettre en contact un ou plusieurs actif(s) avec un ou plusieurs

15 support(s) en milieu supercritique. Pour ce faire les actifs et les supports sont soit précipités, soit co-précipités par procédés SAS et/ou RESS. Les composés sont obtenus sous forme stérile. Or la précipitation ou co-précipitation d'une substance active et d'un support n'est pas suffisante pour améliorer de façon conséquente la solubilité de la substance active en milieu aqueux. En outre ce procédé ne décrit pas

20 une étape de diffusion moléculaire en mode statique permettant d'améliorer la biodisponibilité de la substance active, et de plus, sa solubilité dans un milieu aqueux n'est pas étudiée.

Van Hees et al. (*Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a Piroxicam- β -cyclodextrin inclusion compound*, Pharmaceutical Research, Vol.

25 16, N°12, 1999) décrivent dans leur publication un procédé d'inclusion de Piroxicam dans les β -cyclodextrines par CO₂ supercritique. Le procédé consiste à placer un mélange de Piroxicam et de β -cyclodextrines (ratio molaire 1/2,5) dans un autoclave pressurisé, laissé en mode statique. Après dépressurisation le mélange obtenu est broyé et homogénéisé avant caractérisation.

30 Ces analyses permettent de conclure quant au taux de complexation du Piroxicam avec la β -cyclodextrine, mais ne donnent aucun résultat sur l'amélioration de la dissolution en milieu aqueux du complexe Piroxicam / β -cyclodextrine par rapport

au Piroxicam seul. De plus, la substance active utilisé n'a pas été générée par fluide supercritique et aucune étape de lavage par fluide supercritique du complexe n'est réalisée.

Kamihira M. et al. (*Formation of inclusion complexes between cyclodextrins and aromatic compounds under pressurized carbon dioxide*, J. of Fermentation and Bioengineering, Vol. 69, N°6, 350-353, 1990) décrivent un procédé d'extraction de composés aromatiques volatiles, et de piégeage par inclusion dans les cyclodextrines. Le géraniol et l'huile de moutarde sont ainsi extraits par un procédé RESS, et vaporisés en mode dynamique dans un second autoclave contenant un mélange de cyclodextrine et d'eau. L'influence des paramètres température, pression et teneur en eau est étudiée par mesure du taux d'inclusion des substances actives dans les cyclodextrines. L'étape d'inclusion décrite dans cette publication est réalisée en mode dynamique et non statique comme revendiqué dans la présente invention. Par ailleurs ce procédé ne comprend pas d'étape de lavage par fluide supercritique. Enfin, la solubilité de la substance active dans un milieu aqueux n'est pas étudiée.

De façon surprenante les inventeurs de la présente demande ont découvert qu'un procédé comprenant les étapes de génération d'une substance active peu soluble dans un milieu aqueux par un fluide supercritique, son mélange avec un support poreux suivi d'une étape de diffusion moléculaire par le fluide supercritique en mode statique et du lavage par le fluide supercritique permettait de préparer un composé d'interaction en augmentant très fortement la solubilité dans un milieu aqueux de la substance active, et donc sa biodisponibilité.

En effet, l'étape d'inclusion en mode statique couplée à la phase de précipitation de la substance active à son support a permis de façon surprenante d'améliorer la dissolution de la substance active en milieu aqueux. De plus, la troisième phase de lavage en milieu supercritique, qui consiste à éliminer les solvants résiduels par passage d'un flux de CO₂ supercritique permet également, de façon surprenante, outre le lavage du composé d'interaction, d'augmenter la dissolution consécutive à cette étape.

De plus, ces étapes peuvent être réalisées en batch ou en continu, comme c'est notamment le cas pour la diffusion et le lavage. Cela permet donc d'alléger le procédé par rapport aux étapes conventionnelles qui seraient :

1. Cristallisation
- 5 2. Séparation solide / liquide
3. Séchage
4. Inclusion dans le support
5. Micronisation

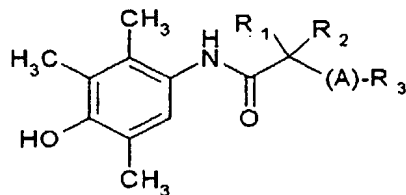
10 Ainsi, la présente invention concerne un procédé de préparation d'un composé d'interaction d'une substance active peu soluble dans un milieu aqueux avec un support poreux, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- (a) Mélanger la substance active générée par fluide supercritique et la quantité déterminée de support poreux,
- 15 (b) Mettre en œuvre une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique d'un fluide supercritique avec le mélange obtenu à l'étape (a) pendant le temps nécessaire pour améliorer la dissolution dans un milieu aqueux du mélange obtenu à l'étape (a),
- (c) Laver le composé d'interaction obtenue à l'étape (b) par un flux de fluide
- 20 supercritique,
- (c) Récupérer les particules du composé d'interaction ainsi formé.

Par « substance active peu soluble dans un milieu aqueux », on entend au sens de la présente invention toute substance active peu ou pas soluble dans un

25 milieu aqueux et ayant en particulier une solubilité inférieure à au moins 20 µg/ml. En particulier il peut s'agir d'un actif pharmaceutique, cosmétique ou nutraceutique. Avantageusement il s'agit d'une substance active choisie dans le groupe constitué par les dérivés d'anilide, les dérivés d'épipodophyllotoxine, le piroxicam, l'acide valérique, l'acide octanoïque, l'acide laurique et l'acide stéarique. Dans le cas des

30 dérivés d'anilides, il s'agit de façon avantageuse d'un dérivé de formule générale I suivante :



I

dans laquelle :

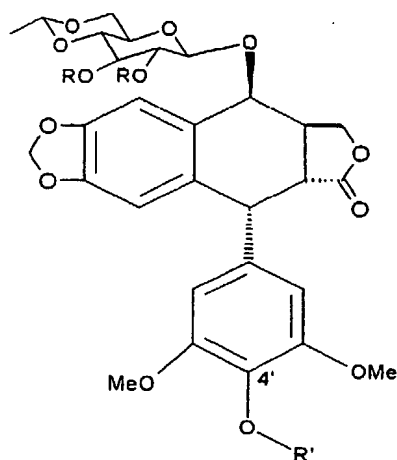
R₁ et R₂ identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un
 5 atome d'hydrogène ; un radical alcoyle linéaire ou ramifié en C₁-C₆ ; un
 groupement aromatique tel que phényle, naphtyle ou pyridyle éventuellement
 substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄,
 hydroxyle ou halogéno,

R₃ représente une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée en C₆-C₁₅ ou un groupement
 10 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C₁-
 C₄, alcoxy en C₁-C₄, hydroxyle ou halogéno,

A représente un atome de soufre ou d'oxygène ou le groupement sulfoxy.

De façon encore plus avantageuse, il s'agit du (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-
 dodécylthiophényl acétanilide (F12511). Les composés de formule I pouvant
 15 posséder des centres d'asymétrie, la substance active selon la présente invention
 peut être un des différents stéréoisomères ou énantiomères ou leur mélange. Ces
 dérivés et leur mode de préparation sont décrit dans la demande de brevet
 FR2741619.

Dans le cas des dérivés d'épipodophyllotoxine, il s'agit de façon avantageuse d'un
 20 dérivé de formule générale II suivante :



II

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ; un groupement phosphate monoester ; un groupement carbamate de type $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)$ où $\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)$ représente des groupements aminodiacétiques et une amine polycyclique comme la 3-amino-quinuclidine ; un groupement acyle de type phosphonoacétique $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2-\text{CO}$ ou un radical R,

R représente un groupe acyle de formule $\text{A}-\text{Z}-\text{CH}_2-\text{CO}$ où Z représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement SO_2 , un alkylène linéaire ou ramifié en C_{1-4} , dans ce cas A représente un noyau phényle substitué ou non, à la condition que -dans le cas où $\text{R}=\text{R}'$, c'est à dire les dérivés triacylés, A représente un noyau aromatique possédant une fonction salifiable,

-dans le cas où $\text{R}' \neq \text{R}$, A représente un reste benzyle, naphtyle, hétéroaryle, phényle substitué ou non, dans ce cas le phényle pouvant être substitué une ou plusieurs fois quelle que soit sa position sur le noyau aromatique par des groupes tels que halogènes, F, Cl, Br, alcoxy linéaire ou cyclique en C_{1-6} , alkyle en C_{1-6} , méthylène dioxy, OCF_3 , CF_3 , NO_2 , CN, OCH_2 Aryle, OH, OPO_3H_2 , $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, PO_3H_2 , $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, COOH , CH_2COOH , COCH_3 , CHO,

A-Z peut également représenter un groupement $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, PO_3H_2 .

De façon encore plus avantageuse, il s'agit du 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-0-(2,3-bis-(2,3,4,5,6-pentafluorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine (L0081).

Ces dérivés et leur mode de préparation sont décrit dans la demande de brevet FR2725990.

Par « substance active générée par fluide supercritique », on entend au sens de la présente invention, toute substance active telle que définie ci-dessus qui a subi
5 une étape de génération par fluide supercritique, c'est à dire une étape permettant grâce à l'utilisation du fluide supercritique d'augmenter sa surface spécifique. Avantageusement une telle étape consiste en un procédé RESS ou SAS.

Par « support poreux », on entend au sens de la présente invention tout support poreux approprié soluble dans un milieu aqueux. Avantageusement le support
10 poreux est choisi dans le groupe constitué par les cyclodextrines et leur mélange. De façon avantageuse, il s'agit de la γ -cyclodextrine.

Par « fluide supercritique », on entend au sens de la présente invention tout fluide utilisé à une température et une pression supérieure à leur valeur critique. Avantageusement il s'agit du CO₂.

15

Dans un mode de réalisation particulier, le procédé selon la présente invention est tel que le support poreux est généré par fluide supercritique et que l'étape (a) comprend les étapes suivantes :

- (a1) Mettre en solution la substance active et le support poreux dans un solvant
20 organique, ledit solvant organique étant soluble dans le fluide supercritique,
- (a2) Mettre en contact de façon continue la solution obtenue à l'étape (a1) avec ledit fluide supercritique, afin de désolvater de façon contrôlée la substance active et le support, et assurer leur coacervation,
- (a3) Laver le complexe ainsi formé par extraction du solvant résiduel par le fluide
25 supercritique, puis procéder à la séparation du solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux.

Avantageusement l'étape (a) consiste en une coprécipitation de la substance active et du support poreux par le procédé SAS.

30

Dans un autre mode de réalisation, le procédé selon la présente invention est tel que la substance active, avant son utilisation dans l'étape (a), est générée par le procédé comprenant les étapes suivantes :

- (i) Mettre en solution la substance active dans un solvant organique, ledit solvant organique étant soluble dans le fluide supercritique,
 - (ii) Mettre en contact de façon continue la solution obtenue à l'étape (i) avec ledit fluide supercritique, afin de désolvater la substance active, et assurer sa
5 coacervation,
 - (iii) Laver les particules de substance active ainsi formées par extraction du solvant résiduel par ledit fluide supercritique, puis procéder à la séparation du solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux,
et que le support poreux utilisé à l'étape (a) est sous forme solide.
- 10 Avantageusement la substance active, avant son utilisation dans l'étape (a), est générée par précipitation selon le procédé SAS.

Dans un troisième mode de réalisation, le procédé selon la présente invention est tel que la substance active, avant son utilisation dans l'étape (a) est générée par
15 le procédé comprenant les étapes suivantes :

- (i) Extraire la substance active par le fluide supercritique, éventuellement additionné d'un co-solvant,
 - (ii) Vaporiser le mélange supercritique afin de désolvater la substance active, et assurer sa coacervation,
 - 20 (iii) Laver les particules de substance active ainsi formées par le fluide supercritique, puis éventuellement procéder à la séparation du co-solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux,
et que le support poreux utilisé à l'étape (a) est sous forme solide.
- Avantageusement, la substance active, avant son utilisation dans l'étape (a), est
25 générée par précipitation selon le procédé RESS.

Dans un quatrième mode de réalisation, le procédé selon la présente invention est tel que l'étape (a) comprend les étapes suivantes :

- (a1) Mettre en solution la substance active dans un solvant organique, ledit solvant
30 organique étant soluble dans le fluide supercritique,
- (a2) Mettre en contact de façon continue la solution ainsi obtenue avec le fluide supercritique, afin de désolvater la substance active, et assurer sa coacervation sur le support poreux préalablement placé dans le réacteur,

(a3) Laver le complexe ainsi formé par extraction du solvant résiduel par le fluide supercritique, puis procéder à la séparation du solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux.

Avantageusement, l'étape (a) consiste en la précipitation par le procédé SAS de la
5 substance active sur le support poreux.

Dans un cinquième mode de réalisation, le procédé selon la présente invention est tel que l'étape (a) comprend les étapes suivantes :

(a1) Extraire la substance active par un fluide supercritique, éventuellement
10 additionné d'un co-solvant,

(a2) Vaporiser le mélange supercritique afin de désolvater la substance active, et assurer sa coacervation sur le support poreux préalablement placé dans le réacteur,

(a3) Laver le complexe ainsi formé par le fluide supercritique, puis éventuellement
15 procéder à la séparation du co-solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux.

Avantageusement, l'étape (a) consiste en la précipitation par le procédé RESS de la substance active sur le support poreux.

De façon avantageuse, le solvant organique ou le co-solvant est choisit dans le
20 groupe constitué par les alcools, en particulier le méthanol ou le butanol, les cétones, en particulier l'acétone, la méthyléthylcétone, la cyclohexanone ou la N-méthylpyrrolidone, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde (DMSO) et leur mélange. Avantageusement il s'agit de l'éthanol ou du diméthylsulfoxyde.

25

De façon avantageuse, l'étape (b) de diffusion moléculaire du procédé selon la présente invention est réalisé sous agitation.

De façon encore plus avantageuse, l'étape (b) de diffusion moléculaire du procédé selon la présente invention est réalisée en présence d'un agent de diffusion.

30 Par « agent de diffusion », on entend au sens de la présente invention n'importe quel solvant favorisant une interaction de la substance active avec le support.

Avantageusement, cet agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par l'alcool, l'eau avec ou sans agent surfactant et leur mélanges. De façon encore plus avantageuse, il s'agit de l'eau.

Cet agent de diffusion peut être ajouté en continu ou en discontinu.

- 5 Le temps nécessaire à la diffusion moléculaire de l'étape (b) est déterminé par toute méthode appropriée. Cette étape (b) peut être répétée autant de fois que souhaitée pour obtenir une vitesse de dissolution satisfaisante. Avantageusement, l'étape (b) dure environ 16 heures.

- Les conditions de pression et de température de l'étape (b) sont choisis de façon à
10 favoriser la diffusion moléculaire. Avantageusement la pression du fluide supercritique est comprise entre 10 MPa et 40 MPa et la température entre 0 et 120°C.

- De façon encore plus avantageuse, le fluide supercritique est utilisé à une pression comprise entre 10 MPa et 40 MPa et à une température comprise entre 0 et 120°C
15 dans toutes les étapes du procédé selon la présente invention.

Avantageusement chacune des étapes du procédé selon la présente invention est mise en œuvre dans un réacteur fermé, en particulier un autoclave.

De façon avantageuse le procédé selon la présente invention est réalisé en continu.

- 20 La présente invention concerne également un composé d'interaction d'une substance active peu soluble dans un milieu aqueux avec un support poreux caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être obtenu par le procédé selon la présente invention.

- De façon avantageuse, le composé d'interaction selon la présente invention est tel
25 que la substance active ainsi complexée présente une solubilité dans une solution aqueuse de Laurylsulfate de sodium à 5 % supérieure à environ 600 µg/ml.

- D'autres objets et avantages de l'invention deviendront apparents pour l'homme du métier à partir de la description détaillée ci-dessous et par le biais de références
30 aux dessins illustratifs suivants.

La figure 1 représente une photo MEB avec un agrandissement de 1000x du produit F12511 obtenu après cristallisation et séchage par voie classique.

La figure 2 représente une photo MEB avec un agrandissement de 2000x du produit F12511 obtenu-après cristallisation et séchage par voie classique.

La figure 3 représente une photo MEB avec un agrandissement de 1000x du complexe obtenu après co-précipitation par le procédé SAS et lavage par CO₂ supercritique d'une solution du produit F12511 et de γ -cyclodextrine dans le DMSO.

La figure 4 représente une photo MEB avec un agrandissement de 2000x du complexe obtenu après co-précipitation par le procédé SAS et lavage par CO₂ supercritique d'une solution du produit F12511 et de γ -cyclodextrine dans le DMSO.

La figure 5 représente une photo MEB avec un agrandissement de 1000x du même complexe que les figures 3 et 4 après 16 heures de diffusion moléculaire en milieu supercritique, en présence d'eau.

La figure 6 représente une photo MEB avec un agrandissement de 2000x du même complexe que les figures 3 et 4 après 16 heures de diffusion moléculaire en milieu supercritique, en présence d'eau.

La figure 7 représente un histogramme de la biodisponibilité du produit F12511 selon la formulation utilisée (composé d'interaction avec le γ -cyclodextrine selon le procédé de la présente invention ou produit F12511 cristallisé) chez le chien.

Le procédé selon l'invention comprend notamment une étape de diffusion moléculaire en milieu supercritique permettant une forte interaction des particules de substance active dans le support envisagé, comme le montrent les photos réalisées au microscope à balayage électronique (figures 1 à 6). On peut voir sur ces photos que la structure du composé est totalement modifiée au cours de la diffusion. De plus, la dissolution en milieu aqueux est également modifiée.

Ainsi, le composé selon les figures 1 et 2 a une solubilité au bout de 2 heures de 6 $\mu\text{g/ml}$ dans une solution aqueuse à 5% de laurylsulfate de sodium.

Le complexe selon les figures 3 et 4 a une solubilité au bout de 2 heures de 86 $\mu\text{g/ml}$ dans une solution aqueuse à 5% de laurylsulfate de sodium.

Le complexe selon les figures 5 et 6 a une solubilité au bout de 2 heures de 516 $\mu\text{g/ml}$ dans une solution aqueuse à 5% de laurylsulfate de sodium.

L'objectif recherché au cours de cette étape de diffusion est d'améliorer la dissolution des micro-particules de substance active.

L'étape suivante qui est une étape de lavage par fluide supercritique, permet encore d'augmenter la vitesse de dissolution du composé d'interaction de la substance active dans le support poreux.

La dissolution au bout de deux heures dans un milieu aqueux est multipliée par environ 100 par le procédé selon la présente invention.

Les exemples suivant de mise en œuvre du procédé sont donnés à titre indicatif non limitatif.

Protocoles d'analyse des poudres

Tests de dissolution du produit F12511

Conditions opératoires :

Détecteur spectrophotométrique réglé à 220 nm.

Colonne greffage C8 (Lichrospher 60RP-Select B), dimensions 25 x 0,4 cm, granulométrie : 5µm.

Phase mobile :

* Acétonitrile	820 ml
* Eau purifiée	180 ml
* Acide acétique glacial	1 ml

Débit : 1 ml/min

Préparation des solutions :

Solution à examiner

Introduire une quantité de complexe correspondant à environ 100 mg du produit F12511 dans 100 ml de lauryl sulfate de sodium à 5% (m/V) dans H₂O. Placer sous agitation magnétique dans un bain-marie à 37°C ± 0,5°C. Prélever 2 ml de cette suspension après 2 heures d'agitation et filtrer sur filtre GELMAN GHP ACRODISC GF (R).

Diluer les prélèvements au 1/5 dans la phase mobile.

Effectuer 2 essais.

Solution témoin

- Introduire 8 mg du produit F12511 de référence (matière première ayant servi à la fabrication du complexe) dans une fiole de 100 ml, dissoudre dans 1 ml de tétrahydrofurane (THF).

Compléter au volume avec la phase mobile.

Gamme

	T1	T2	T3	T4	T5
Solution témoin (ml)	0,5	1,5	2,0	3,0	4,0
Phase mobile	qsp 20 ml				
Concentration (µg/ml)	2,0	6,0	8,0	12,0	16,0

10 **Réalisation de l'essai :**

Injecter 20 µl de chaque solution témoin. Mesurer l'aire du pic du produit F12511 et représenter graphiquement sa variation en fonction de la concentration. Le coefficient de corrélation est >0,995. Injecter 20 µl de la solution essai. Mesurer l'aire du pic du produit F12511 présent dans la solution essai, et s'assurer qu'elle est comprise entre celle du T1 et du T5 de la gamme.

Dans le cas contraire, effectuer une dilution dans le solvant de solubilisation et/ou ajuster le volume d'injection de la solution essai.

En déduire la concentration X (µg/ml) de la solution essai.

Calculer la quantité du produit F12511 solubilisé en mg/ml par la formule :

$$\frac{X \times 20 \times F \times 5}{1000 \times Y}$$

- 20 Y : volume d'injection de la solution essai

F : facteur de dilution

Mesures de surfaces spécifiques

Les mesures de surface spécifique ont été effectuées sur un appareil à adsorption

- 25 BET ASAP 2010, Micrometrics.

Préparation de l'échantillon

Avant la phase de mesure, l'échantillon nécessite une étape de dégazage. Cette étape consiste à faire le vide dans la cellule contenant l'échantillon jusqu'à ce que l'on ait atteint au moins un vide de 0,003 mm Hg, soit 0,004 mbar environ, et ceci de manière stable. Ce dégazage est réalisé à une température de 50°C (durée :
5 environ 16 heures).

En fin de dégazage, la cellule contenant l'échantillon est remplie d'hélium, et transférée au poste de mesure où l'on refait le vide avant analyse.

Exploitation des isothermes d'adsorption

- 10 La détermination de la surface spécifique a été faite selon la théorie BET, soit selon la relation :

$$\frac{1}{W \cdot [(P_0/P) - 1]} = \frac{1}{C W_m} + \frac{C-1}{W_m \cdot C} \cdot (P/P_0)$$

W : volume de gaz adsorbé (dans les conditions standard de température et de pression (STP)) par unité de masse d'échantillon.

- 15 W_m : volume de gaz adsorbé (dans les conditions STP) dans une monocouche par unité de masse d'échantillon.

P₀ : pression de saturation.

C : constante.

On retrace alors l'isotherme selon :

$$\frac{1}{W \cdot [(P_0/P) - 1]}$$

- 20 En fonction de P/P₀ : nous avons alors une droite dont la pente et l'ordonnée à l'origine nous donnent C et W_m.

La surface spécifique est alors donnée par la formule :

$$a \text{ (m}^2 \cdot \text{g}^{-1}) = N_m N_A E$$

E : encombrement de la molécule d'azote. On prend généralement pour l'azote à 77 K, température opératoire, E = 0,162 nm².

- 25 N_A : nombre d'Avogadro.

N_m : nombre de moles d'azote adsorbées sur une monocouche par unité de masse d'échantillon, calculé à partir de W_m.

Les mesures sont réalisées dans un domaine classique de pression relative où la théorie BET est valable, soit 0,05 < P/P₀ < 0,2. Pour vérifier la validité de cette

théorie, un moyen pratique est de regarder dans quel sens évolue la quantité $N_{\text{adsorbé}}$ $(1-P/P_0)$ en fonction de P/P_0 : elle doit continuellement augmenter avec P/P_0 . Vérifier de cette manière le domaine d'applicabilité de la théorie BET, et réajuster si besoin est, le domaine des pressions relatives.

5

Exemple comparatif 1 : précipitation par SAS / DMSO du produit F12511

Une solution de 150 ml de concentration : 115 g/l du produit F12511 dans le DMSO, est précipitée en continu par le procédé Solvant-Anti-Solvant (SAS) en présence de CO₂, dans un autoclave de 2l muni d'un panier de 1,37l. Le débit de la pompe solvant est de 0,6 ml/min. La température et la pression au sein de l'autoclave sont choisies pour obtenir une densité de CO₂ égale à 0,8. Après avoir précipité environ 130 ml de solution, les injections du soluté puis de CO₂ sont arrêtées, et l'on procède au lavage par passage d'un flux de CO₂ (300 bar, 50°C) pendant 3 heures. L'autoclave est ensuite dépressurisé. Le rendement de cette étape est de 87 %.

Nature de la poudre	Dissolution (µg/ml)	BET (m ² /g)
F 12511	6-12	14
F 12511 précipité par SAS	62	54

Exemple comparatif 2 : précipitation par RESS du produit F12511

20

On place 10 g de produit F12511 dans un autoclave, que l'on extrait par du CO₂ supercritique à 100°C, 265 bar. Le fluide est alors précipité dans une deuxième enceinte, et l'on récupère 0,6 g de produit F12511. On mesure la dissolution au bout de deux heures ainsi que la surface spécifique :

25

Nature de la poudre	Dissolution (µg/ml)	BET (m ² /g)
F 12511	12	14
F 12511 précipité par RESS	76	67

Exemple comparatif 3: co-précipitation du produit F12511 et de la γ -cyclodextrine par SAS / DMSO

5

Une solution de 150 ml de produit F12511 (concentration : 57,5 g/l) et de γ -cyclodextrine (concentration de 172,5 g/l) dans le DMSO, est précipitée en continu par le procédé Solvant-Anti-Solvant (SAS) en présence de CO₂, dans un autoclave de 2l muni d'un panier de 1,37l. Le débit de la pompe solvant est de 0,4 ml/min. La température et la pression au sein de l'autoclave sont choisies pour obtenir une densité de CO₂ égale à 0,9. Après avoir précipité environ 100 ml de solution, les injections du soluté puis de CO₂ sont arrêtées, et l'on procède au lavage de la poudre obtenue par passage d'un flux de CO₂ (300 bar, 50°C) pendant 2 heures. L'autoclave est ensuite dépressurisé.

10
15 Le rendement de cette étape est de 81%.

Les résultats des mesures de dissolution sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Nature de la poudre	Dissolution (μ g/ml)
F 12511	12
F 12511 co-précipité par SAS/DMSO	100

20 **Exemple 4 : co-précipitation, inclusion et lavage à partir d'une solution du produit F12511 et de γ -cyclodextrine dans le DMSO**

Une solution de 450 ml du produit F12511 (concentration : 40 g/l) et de γ -cyclodextrine (concentration de 240 g/l) dans le DMSO, est précipitée en continu par le procédé Solvant-Anti-Solvant (SAS) en présence de CO₂, dans un autoclave de 6l muni d'un panier de 4l. Le débit de la pompe solvant est de 1,1 ml/min. La température et la pression au sein de l'autoclave sont choisies pour obtenir une densité de CO₂ égale à $0,9 \pm 0,05$. Après avoir précipité environ 450 ml de solution, les injections du soluté puis de CO₂ sont arrêtées, et l'on procède à la détente douce de l'installation, de façon à ne pas liquéfier le fluide supercritique.

Le rendement moyen de cette étape est de 94%.

On mélange la poudre co-précipitée à l'étape précédente avec de l'eau osmosée (ratio massique de 25% d'eau), et le mélange est placé dans le panier poral de 4L, lui-même déposé dans l'autoclave de précipitation de 6 l.

- 5 L'autoclave est fermé, et l'on gonfle l'installation en CO₂ supercritique de façon à avoir une pression statique de 300 bar, et une température de 65°C au sein de l'autoclave.

On procède à la détente douce après une nuit de diffusion moléculaire, et l'on réitère cette étape, sans ajout d'agent de diffusion (eau) pendant une nuit.

- 10 Puis l'on procède au lavage du complexe ainsi obtenu par flux de CO₂ supercritique (270 bar, 40°C) pendant 8 heures. On effectue après détente une mesure de dissolution sur la poudre obtenue.

Nature de la poudre	Dissolution (µg/ml)
F12511 avant co-précipitation	~15
Composé F12511 / γ-cyclodextrine après diffusion moléculaire	440
Composé F12511 / γ-cyclodextrine après diffusion moléculaire et lavé	662

- Ces résultats démontrent l'intérêt d'un procédé associant la co-précipitation, l'inclusion et le lavage en milieu supercritique pour améliorer la dissolution en milieu aqueux du principe actif.

- Des essais pharmacocinétiques sur le chien ont été réalisés avec un composé d'interaction F12511/γ-cyclodextrine obtenu par ce procédé. Des doses normalisées de 3 mg/kg ont été administrées à 5 chiens, et la concentration plasmatique (exprimée en ng/ml.h) en F12511 a été mesurée. Les résultats concernant le F12511 obtenu après cristallisation et séchage par voie classique et ceux concernant le composé d'interaction F12511/γ-cyclodextrine obtenu par le procédé décrit ci-dessus de la présente invention sont représentés dans l'histogramme de la figure 7.

- On constate que l'administration de doses préparées à partir du composé d'interaction F12511/γ-cyclodextrine obtenu par le procédé selon la présente invention permet d'améliorer la biodisponibilité chez le chien d'un facteur 10.

Exemple comparatif 5 : précipitation et inclusion dans la γ -cyclodextrine du produit F12511 générée par procédé SAS / Ethanol

- 5 Une solution de 8 l du produit F12511 (concentration : 5 g/l) dans l'éthanol, est précipitée en continu par le procédé Solvant-Anti-Solvant (SAS) en présence de CO_2 , dans un autoclave de 6l muni d'un panier de 4l. Le débit de la pompe solvant est de 41,7 ml/min. La température et la pression au sein de l'autoclave sont choisies
- 10 pour obtenir une densité de CO_2 égale à 0,8. Après avoir précipité environ 8l de solution, les injections du soluté puis de CO_2 sont arrêtées, et l'on procède à la détente douce de l'installation, de façon à ne pas liquéfier le fluide supercritique. On mélange 4,3 g de la substance active précipitée à l'étape précédente avec 25,8 g de γ -cyclodextrine et 10 g d'eau osmosée, et le mélange est placé dans le panier
- 15 poral de 4l, lui-même déposé dans l'autoclave de précipitation de 6l. L'autoclave est fermé, et l'on gonfle l'installation en CO_2 supercritique de façon à avoir une pression statique de 300 bar, et une température de 65°C au sein de l'autoclave. On procède à la détente douce après 16 heures de diffusion moléculaire.

20

Nature de la poudre	Dissolution (en $\mu\text{g/ml}$)
F12511 avant précipitation	~15
F12511 précipité par CO_2 supercritique	80
Composé F12511 / γ -cyclodextrine après diffusion moléculaire	155

Exemple comparatif 6 : précipitation et inclusion dans la γ -cyclodextrine du produit F12511 générée par procédé SAS / DMSO

- 25 Une solution de 150 ml du produit F12511 (concentration : 200 g/l) dans le DMSO, est précipitée en continu par le procédé Solvant-Anti-Solvant (SAS) en présence de CO_2 , dans un autoclave de 2l muni d'un panier de 1,37l. Le débit de la pompe solvant est de 0,5 ml/min. La température et la pression au sein de l'autoclave sont

choisies pour obtenir une densité de CO₂ égale à 0,9. Après avoir précipité environ 135 ml de solution, les injections du soluté puis de CO₂ sont arrêtées, et l'on procède à la détente douce de l'installation, de façon à ne pas liquéfier le fluide supercritique.

- 5 On mélange 1 g de la substance active précipitée à l'étape précédente avec 6 g de γ -cyclodextrine et 2,33 g d'eau osmosée, et le mélange est placé dans le panier poral de 1,37l, lui-même déposé dans l'autoclave de précipitation de 2l. L'autoclave est fermé, et l'on gonfle l'installation en CO₂ supercritique de façon à avoir une pression statique de 300 bar, et une température de 100°C au sein de
- 10 l'autoclave.
- On procède à la détente douce après 16 heures de diffusion moléculaire.

Nature de la poudre	Dissolution (en $\mu\text{g/ml}$)
F12511 avant -précipitation	5
F12511 précipité par CO ₂ supercritique	57
Composé F12511 / γ -cyclodextrine après diffusion moléculaire	165

Exemple comparatif 7 : Inclusion dans la γ -cyclodextrine du produit F12511

15 **générée par procédé RESS**

On place 40 g du produit F12511 dans un panier de 4l, lui-même déposé dans un autoclave de 6l. La substance active est extraite par un mélange supercritique de CO₂ et d'éthanol (5% massique) et la substance est précipitée à 120 bar et 55°C.

- 20 Après 3 heures, les injections de CO₂ et d'éthanol sont arrêtées.

On mélange 8,96 g de la substance active précipitée à l'étape précédente avec 53,76 g de γ -cyclodextrine et 20,87 g d'eau osmosée, et le mélange est placé dans le panier poral de 4l, lui-même déposé dans l'autoclave de précipitation de 6l.

- 25 L'autoclave est fermé, et l'on gonfle l'installation en CO₂ supercritique de façon à avoir une pression statique de 300 bar, et une température de 65°C au sein de l'autoclave.

On procède à la détente douce après 16 heures de diffusion moléculaire.

Nature de la poudre	Dissolution (en µg/ml)
F12511 avant précipitation	~10
F12511 précipité par CO ₂ supercritique	8
Composé F12511 / γ-cyclodextrine après diffusion moléculaire	292

Exemple comparatif 8 : Inclusion dans la γ-cyclodextrine du produit L0081 par diffusion moléculaire agitée

5

On mélange 4,0 g du produit L0081, 24,0 g de γ-cyclodextrine, et 9,3 g d'eau.

Le mélange ainsi obtenu est placé au fond d'un autoclave agité d'1 litre. L'autoclave est fermé hermétiquement, puis gonflé à 300 bar avec du CO₂ à l'état supercritique.

La température a été fixée à 50°C ± 10°C. L'agitation est mise en route (400 tr/min),

10 la pression et la température sont maintenues pendant une nuit. Après une nuit, on coupe le chauffage et l'agitation, et on dépressurise lentement l'autoclave. La totalité de la poudre est récupérée, et l'on procède à des tests de dissolution que l'on compare avec ceux de la poudre obtenue dans les mêmes conditions mais sans agitation :

15

Nature de la poudre	Dissolution (en µg/ml)
Composé L0081/ γ-cyclodextrine obtenue par diffusion moléculaire sans agitation	124
Composé L0081/ γ-cyclodextrine obtenue par diffusion moléculaire avec agitation	334

Résumé des résultats

20 Le tableau ci-dessous résume les différents procédés mis en œuvre, ainsi que les résultats de dissolution correspondants, et permet d'en déduire le procédé le plus adapté à la fabrication du produit F12511 de dissolution élevée en milieu aqueux :

Procédé	Comp. Ex.1	Comp. Ex.2	Comp. Ex.3	Ex.4	Ex.4	Comp. Ex.5	Comp. Ex.5
Précipitation* par RESS		X					
Précipitation* par SAS / DMSO	X						
Co-précipitation** par SAS/DMSO			X	X	X		
Précipitation* par SAS / EtOH						X	X
Cristallisation classique							
Diffusion moléculaire agitée							
Diffusion moléculaire non-agitée				X	X		X
Lavage	X		X		X		
Dissolution (µg/ml)	62	76	100	440	662	80	155

Procédé	Comp. Ex.6	Comp. Ex.6	Comp. Ex.7	Comp. Ex.7	Comp. Ex.8	Comp. Ex.8
Précipitation* par RESS			X	X		
Précipitation* par SAS/DMSO	X	X				
Co-précipitation** par SAS/DMSO						
Précipitation* par SAS / EtOH						
Cristallisation classique					X	X
Diffusion moléculaire agitée						X
Diffusion moléculaire non- agitée		X		X	X	
Lavage	X					
Dissolution (µg/ml)	57	165	8	292	124	334

* Précipitation du produit F12511 seul

** Co-précipitation d'une solution du produit F12511 et de γ -cyclodextrine

5 Au vu de ces résultats, il est clair que le procédé qui permet d'obtenir la plus importante dissolution du produit F12511 dans un milieu aqueux est le procédé combinant les étapes de génération du produit F12511 par fluide supercritique, avantageusement par co-précipitation du produit F12511 et de la γ -cyclodextrine, diffusion moléculaire en mode statique, avantageusement sous agitation, lavage.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de composés d'interaction d'une substance active peu soluble dans un milieu aqueux avec un support poreux, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- (a) Mélanger la substance active générée par fluide supercritique et la quantité déterminée de support poreux,
 - (b) Mettre en œuvre une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique d'un fluide supercritique avec le mélange obtenu à l'étape (a) pendant le temps nécessaire pour améliorer la dissolution dans un milieu aqueux du mélange obtenu à l'étape (a),
 - (c) Laver le composé d'interaction obtenue à l'étape (b) par un flux de fluide supercritique,
 - (d) Récupérer les particules du composé d'interaction ainsi formé.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le support poreux est générée par fluide supercritique et en ce que l'étape (a) comprend les étapes suivantes :
- (a1) Mettre en solution la substance active et le support poreux dans un solvant organique, ledit solvant organique étant soluble dans le fluide supercritique,
 - (a2) Mettre en contact de façon continue la solution obtenue à l'étape (a1) avec ledit fluide supercritique, afin de désolvater de façon contrôlée la substance active et le support, et assurer leur coacervation,
 - (a3) Laver le complexe ainsi formé par extraction du solvant résiduel par le fluide supercritique, puis procéder à la séparation du solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance active, avant son utilisation dans l'étape (a) est générée par le procédé comprenant les étapes suivantes :
- (i) Mettre en solution la substance active dans un solvant organique, ledit solvant organique étant soluble dans le fluide supercritique,

- (ii) Mettre en contact de façon continue la solution obtenue à l'étape (i) avec ledit fluide supercritique, afin de désolvater la substance active, et assurer sa coacervation,
- (iii) Laver les particules de substance active ainsi formées par extraction du solvant résiduel par ledit fluide supercritique, puis procéder à la séparation du solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux, et que le support poreux utilisé à l'étape (a) est sous forme solide.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance active, avant son utilisation dans l'étape (a) est générée par le procédé comprenant les étapes suivantes :
- (i) Extraire la substance active par le fluide supercritique, éventuellement additionné d'un co-solvant,
- (ii) Vaporiser le mélange supercritique afin de désolvater la substance active, et assurer sa coacervation,
- (iii) Laver les particules de substance active ainsi formées par le fluide supercritique, puis éventuellement procéder à la séparation du co-solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux, et en ce que le support poreux utilisé à l'étape (a) est sous forme solide.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape (a) comprend les étapes suivantes :
- (a1) Mettre en solution la substance active dans un solvant organique, ledit solvant organique étant soluble dans le fluide supercritique,
- (a2) Mettre en contact de façon continue la solution ainsi obtenue avec le fluide supercritique, afin de désolvater la substance active, et assurer sa coacervation sur le support poreux préalablement placé dans le réacteur,
- (a3) Laver le complexe ainsi formé par extraction du solvant résiduel par le fluide supercritique, puis procéder à la séparation du solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape (a) comprend les étapes suivantes :

- (a1) Extraire la substance active par un fluide supercritique, éventuellement additionné d'un co-solvant,
- (a2) Vaporiser le mélange supercritique afin de désolvater la substance active, et assurer sa coacervation sur le support poreux préalablement placé dans le réacteur,
- 5 (a3) Laver le complexe ainsi formé par le fluide supercritique, puis éventuellement procéder à la séparation du co-solvant à l'état liquide et du fluide supercritique à l'état gazeux.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisé en ce que
10 le solvant organique ou le co-solvant est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et leur mélange.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
15 ce que le fluide supercritique est du CO₂.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la substance active est choisi dans le groupe constitué par les dérivés d'anilides, en particulier le (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthiophényl
20 acétanilide, les dérivés d'épipodophyllotoxine, en particulier le 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(2,3,4,5,6-pentafluorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine, le piroxicam, l'acide valérique, l'acide octanoïque, l'acide laurique et l'acide stéarique.

25 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le support poreux est choisi dans le groupe constitué par les cyclodextrines et leur mélange.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
30 ce que l'étape (b) de diffusion moléculaire est réalisé sous agitation.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (b) de diffusion moléculaire est réalisée en présence d'un agent de diffusion.
- 5 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par l'alcool, l'eau avec ou sans agent surfactant et leur mélanges.
14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
10 ce que la pression du fluide supercritique est comprise entre 10 MPa et 40 MPa et la température entre 0 et 120°C.
15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chacune des étapes du procédé est mise en œuvre dans un réacteur fermé, en
15 particulier un autoclave.
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est réalisé en continu.
- 20 17. Composé d'interaction d'une substance active peu soluble dans un milieu aqueux dans un support poreux caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.
18. Composé selon la revendication 17 caractérisé en ce que la substance active
25 ainsi complexée présente une solubilité dans une solution aqueuse de Laurylsulfate de sodium à 5 % supérieure à environ 600 µg/ml.

1 / 4

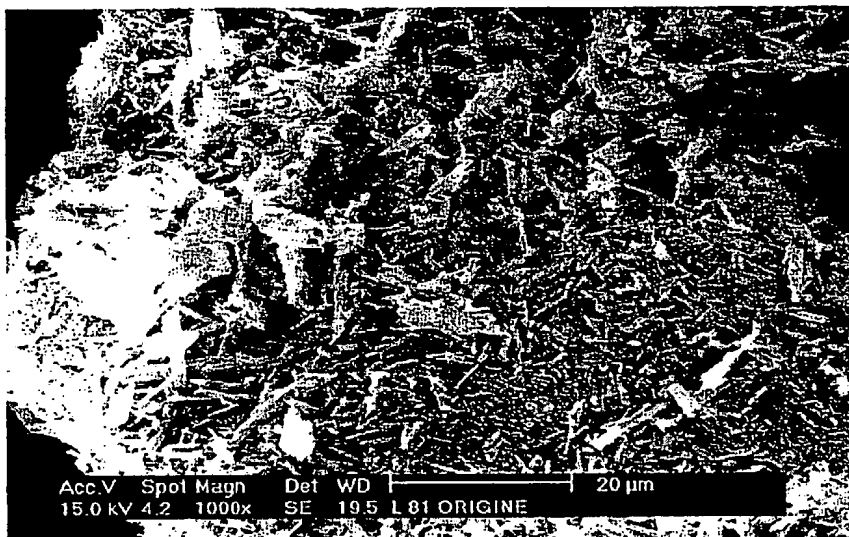


FIG.1

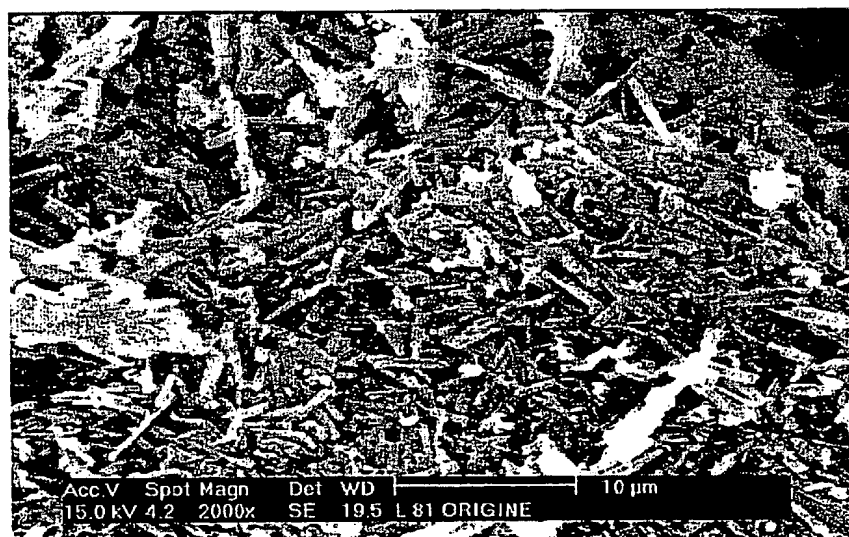
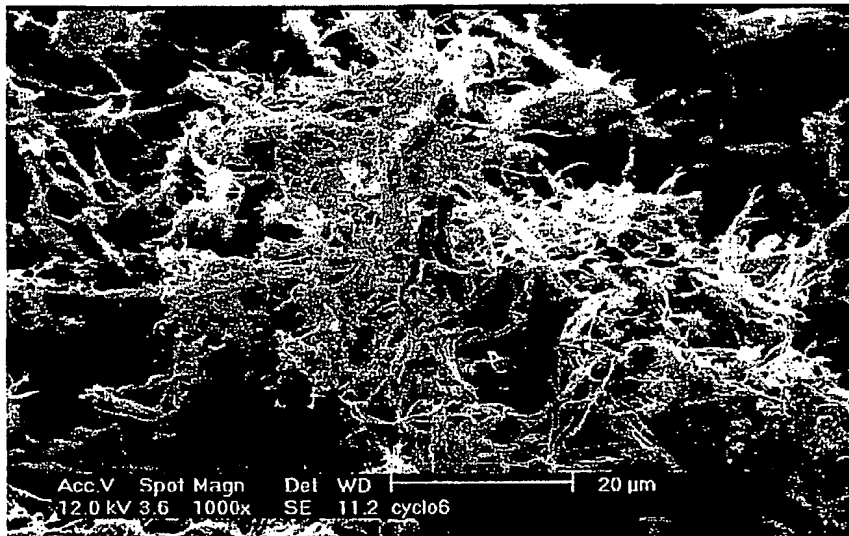
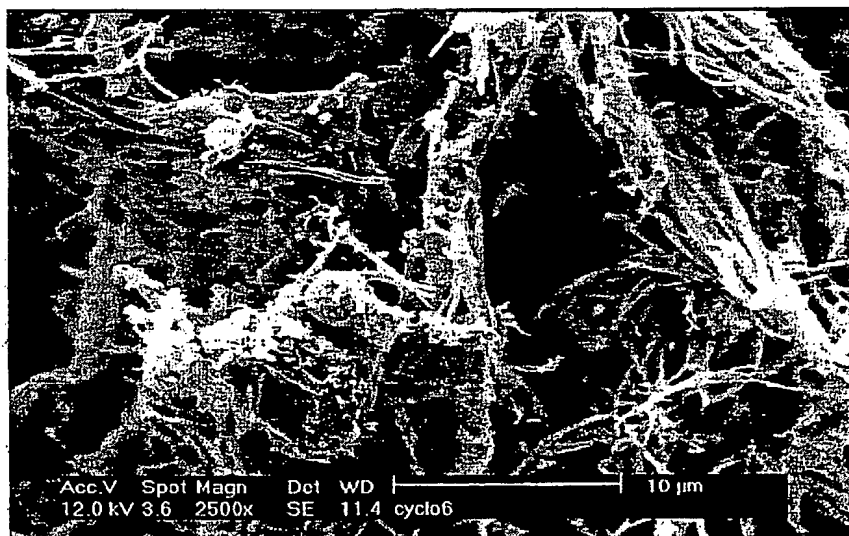
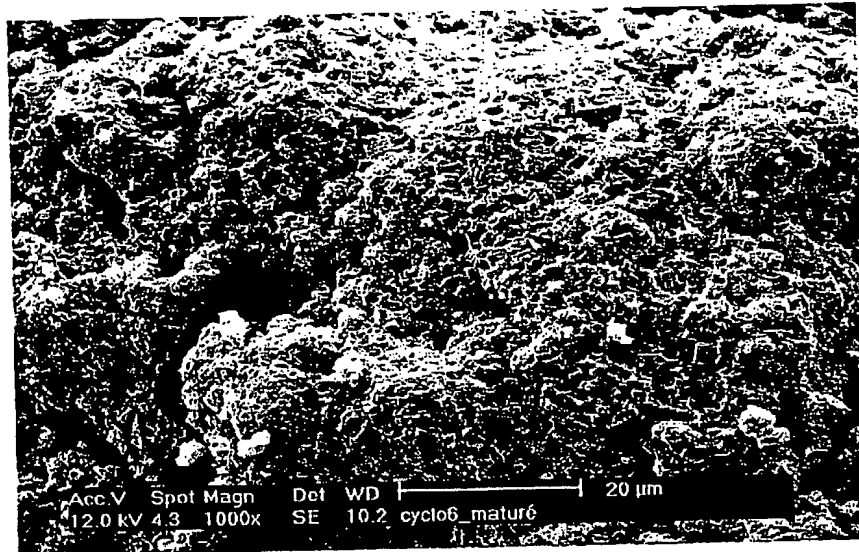
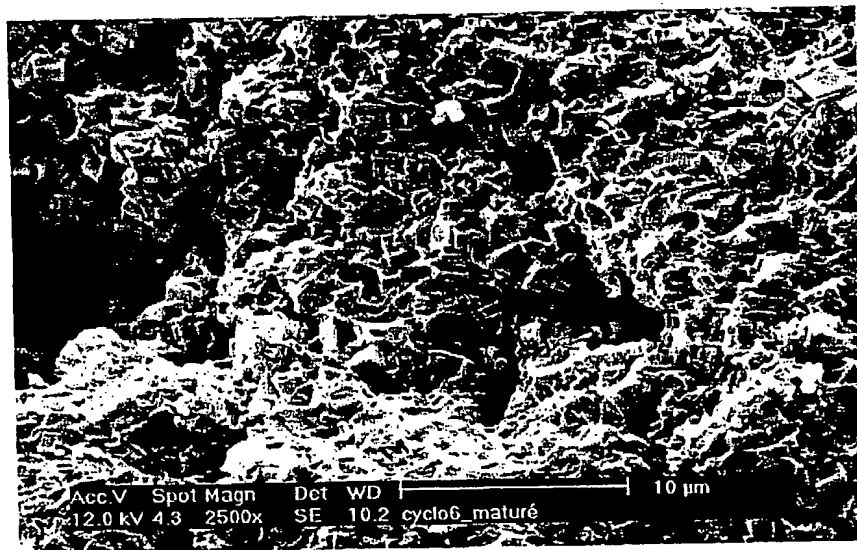


FIG.2

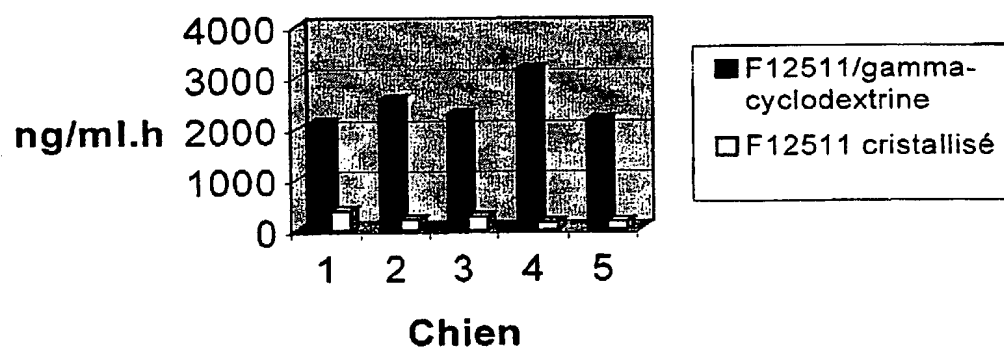
2 / 4

FIG.3FIG.4

3 / 4

FIG.5FIG.6

4 / 4

FIG.7



2830760

N° d'enregistrement
national

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 609045
FR 0113178

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
E	WO 02 32462 A (SEPALEX,FR) 25 avril 2002 (2002-04-25) * revendications * * page 8, ligne 23 - ligne 31 * * page 10, ligne 24 - ligne 30 * * exemples *	1-8, 10, 14-18	A61K9/16
A	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 398 (C-538), 21 octobre 1988 (1988-10-21) & JP 63 141559 A (KINJIRUSHI WASABI KK;OTHERS: 01), 14 juin 1988 (1988-06-14) * abrégé *	1-18	
A,D	--- DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; VAN HEES, THIERRY ET AL: "Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a piroxicam-.beta.-cyclodextrin inclusion compound" retrieved from STN Database accession no. 132:185362 CA XP002203239 * abrégé * & PHARMACEUTICAL RESEARCH (1999), 16(12), 1864-1870 , 1999,	1-18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
A	--- WO 89 09639 A (INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE,FR) 19 octobre 1989 (1989-10-19) * revendications * --- -/--	1-18	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 juin 2002		Scarponi, U	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2830760

N° d'enregistrement
nationalFA 609045
FR 0113178

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHOI, YOUNG HAE ET AL: "Supercritical carbon dioxide extraction of Podophyllotoxin from Dysosma pleianthum roots" retrieved from STN Database accession no. 129:38803 CA XP002203240 * abrégé * & PLANTA MEDICA (1998), 64(5), 482-483 , 1998,</p> <p>-----</p>	1-18	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur	
24 juin 2002		Scarponi, U	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>	
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0113178 FA 609045**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **24-06-2002**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0232462 A	25-04-2002	FR 2815540 A1 WO 0232462 A1	26-04-2002 25-04-2002
JP 63141559 A	14-06-1988	JP 1953050 C JP 6077511 B	28-07-1995 05-10-1994
WO 8909639 A	19-10-1989	FR 2629735 A1 EP 0377686 A1 WO 8909639 A1 US 5073267 A	13-10-1989 18-07-1990 19-10-1989 17-12-1991

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**